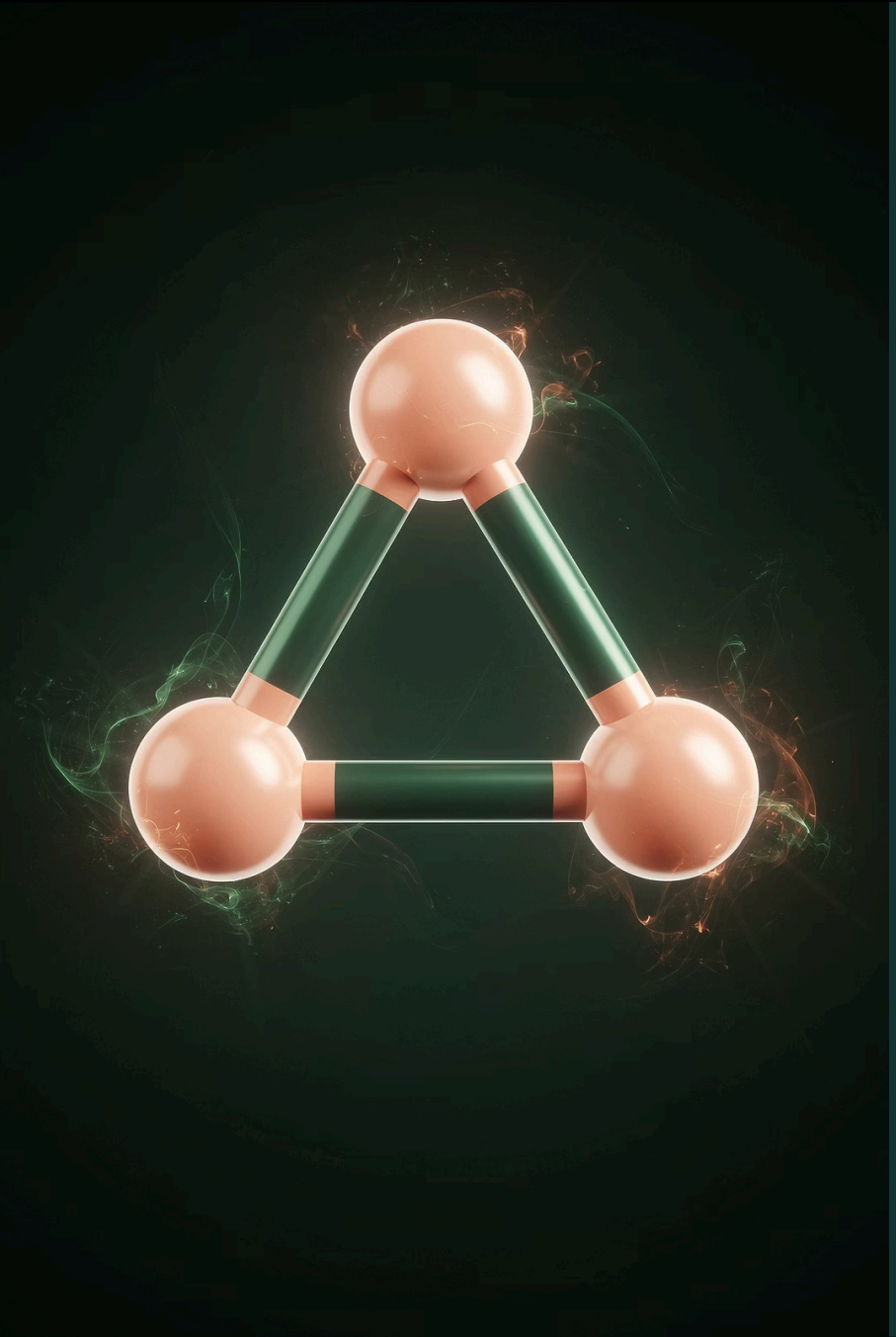
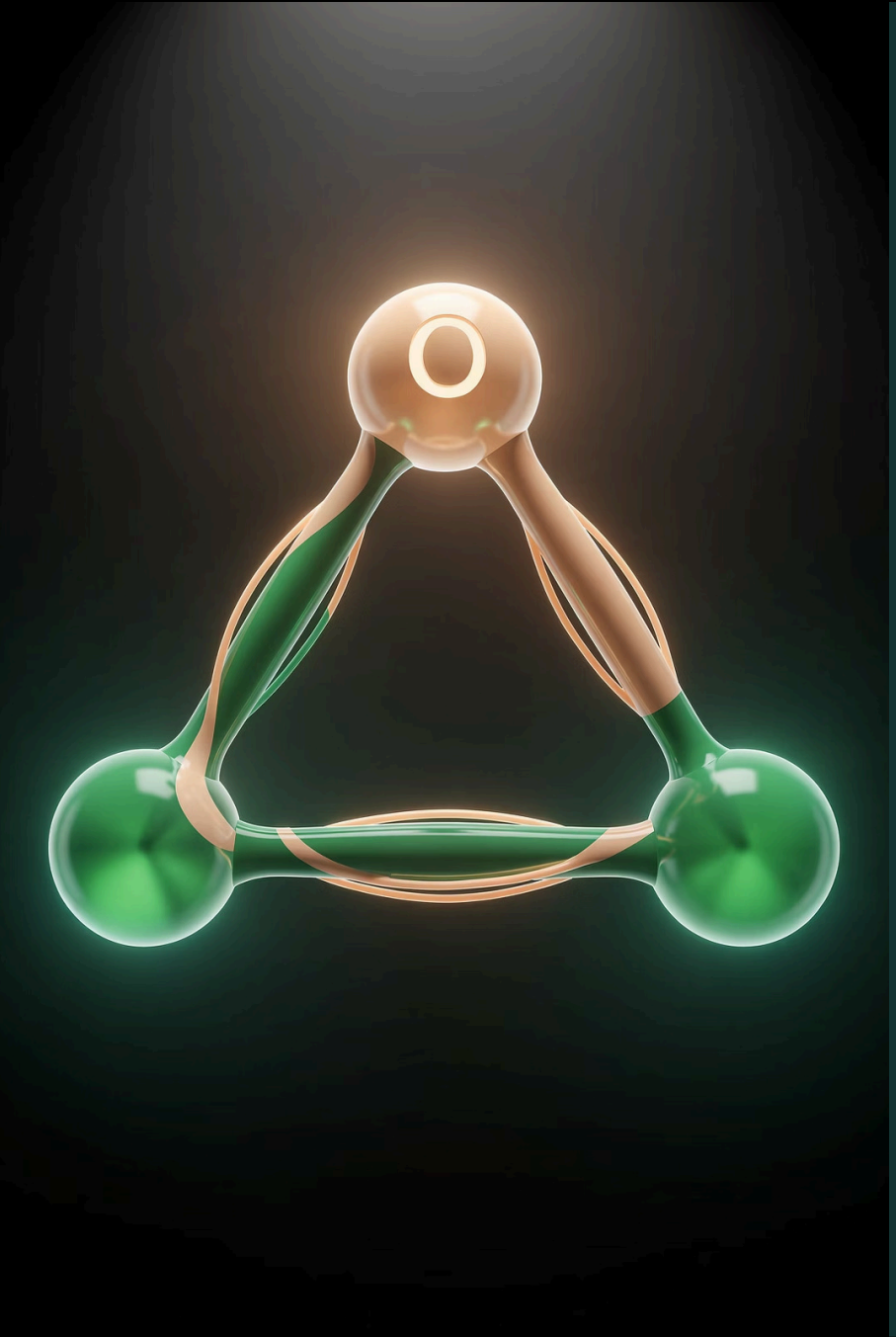


Epoksitler: Sentez, Reaktivite ve Halka Açılma Mekanizmaları

Ders Sunumu

Teradigma



Epoksit Nedir? Kavramsal Çerçeve

Epoksitler (oksiranlar), bir oksijen ve iki karbon atomundan oluşan üç üyeli halka sistemidir.

Geometrik Potansiyel

Dışarıdan bakıldığında basit bir geometrik şekil; içinde ise muazzam bir potansiyel enerji barındıran hassas bir yapı

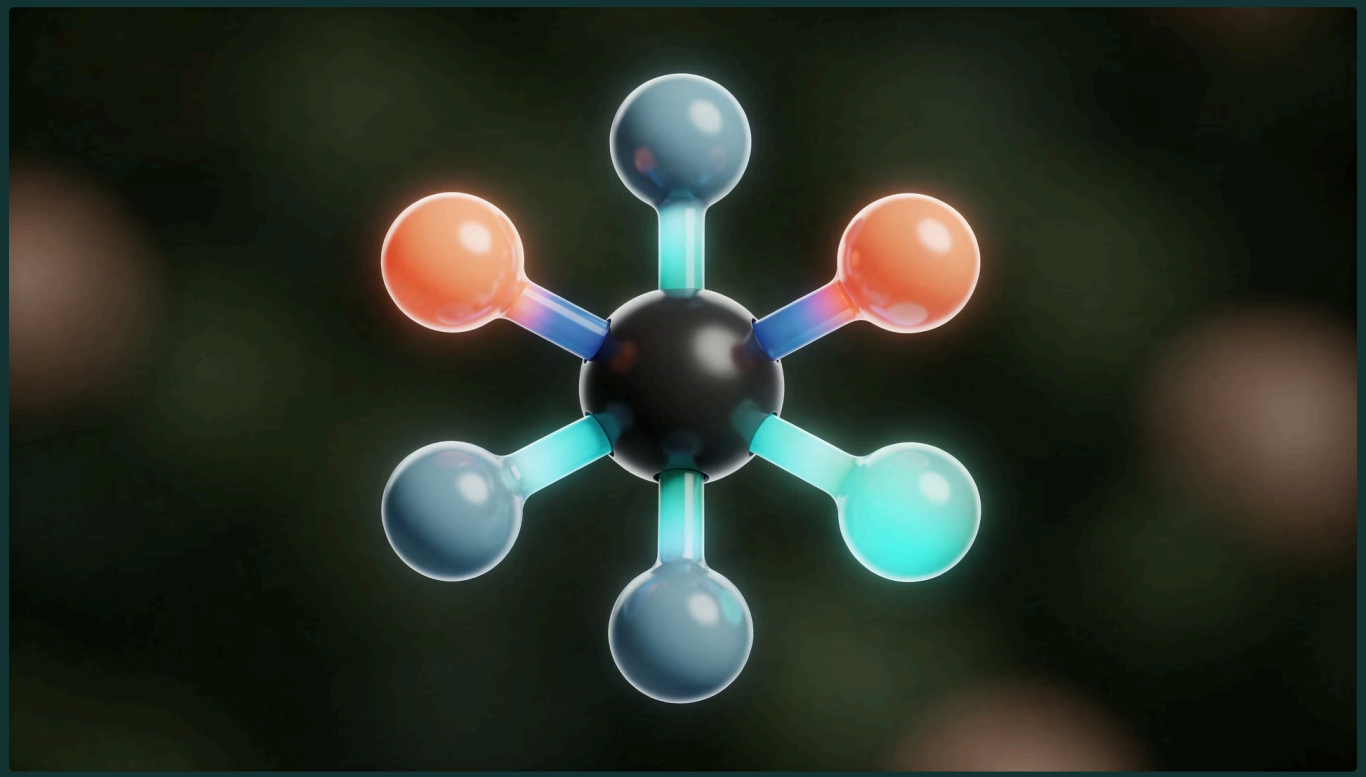
Reaktiviteye Hazır Olma

Modern literatür bu yapıları "yüksek gerilimli" ve "kararsız" olarak tanımlar — ancak bu "kararsızlık", reaktiviteye hazır olma hali, yani potansiyel iş yapabilme kapasitesi olarak okunmalıdır

Moleküler Sermaye

Bu enerji, biyolojik ve kimyasal süreçlerin tetiklenmesi için moleküle önceden yüklenmiş bir sermaye hükmündedir

Moleküler Geometri: İdeal Açıdan Sapma



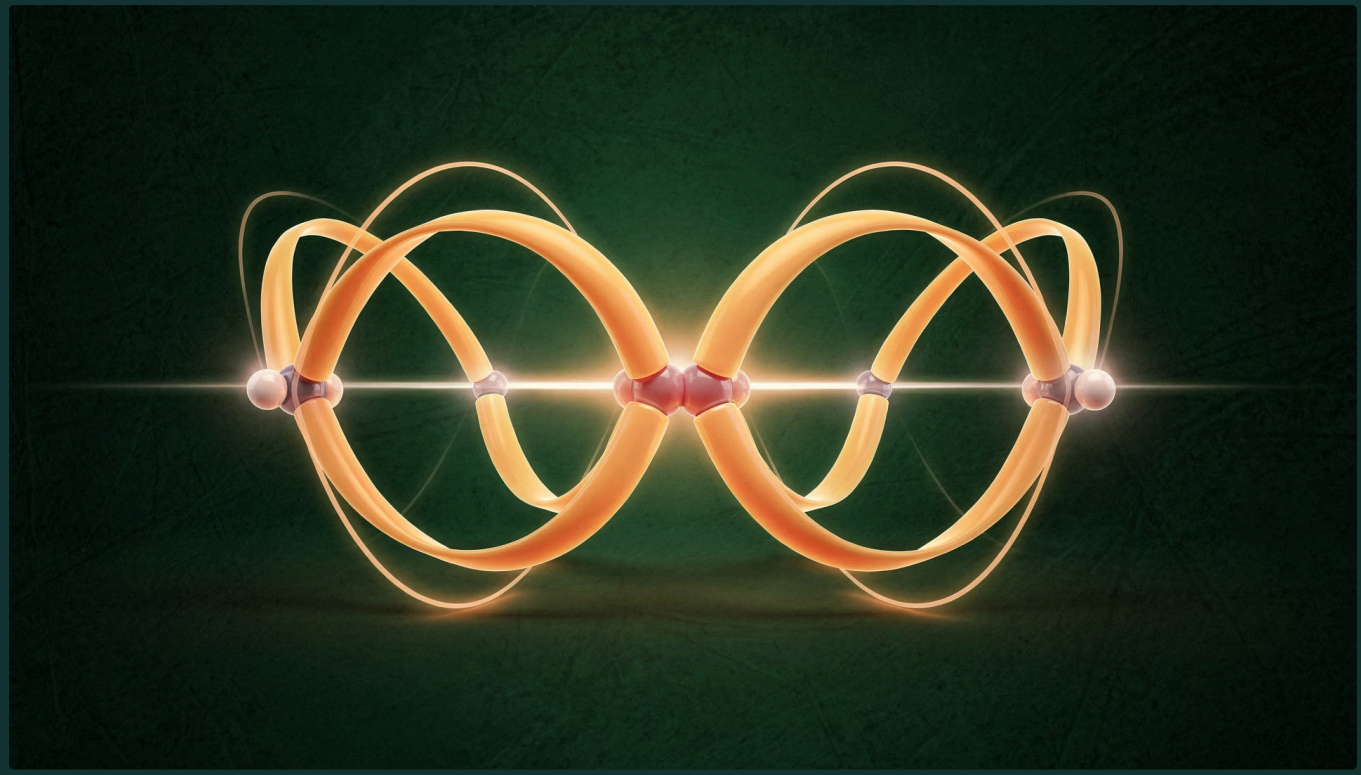
Standart bir sp^3 karbon atomunun değerlik orbitalleri, 109,5°'lik açılarla tetrahedron oluşturur — elektronların birbirini itme kuvvetini minimize eden en kararlı geometri.

⚠ Etilen oksit (C_2H_4O) gibi bir epoksitte, iç açılar geometrik zorunlulukla yaklaşık 60°'ye sıkışır: C-C-O açısı 59,2°; C-O-C açısı 61,5°

"Muz Bağları" (Bent Bonds)

60°'lik zorlanma, orbitallerin çekirdekler arası eksen boyunca kafa kafaya örtüşmesini fiziksel olarak imkânsız kılar.

- Bunun yerine orbitaller, çekirdek ekseninin dışında kavisli bir yörünge izleyerek örtüşür — literatürde **banana bonds** (muz bağları) olarak adlandırılır
- Normal bir sigma bağından daha az örtüşme sağladığı için daha zayıftır ve daha yüksek enerjilidir



Yapısal Karşılaştırma: Halka Büyüklüğü ve Reaktivite

Molekül	Halka	C–X–C açısı (°)	Gerilim enerjisi (kcal/mol)	Dipol momenti (Debye)
Siklopropan	3 üyeli	60	27,5	0,00
Etilen oksit	3 üyeli	61,5	−26,8	1,89
Siklobutan	4 üyeli	~90	26,5	0,00
Tetrahidrofuran	5 üyeli	~108	6,0	1,63
Dimetil eter	Açık zincir	111,7	~0	1,30

Neden Siklopropan Değil de Epoksit Bu Kadar Reaktif?

Siklopropan ile benzer gerilim enerjisine rağmen, epoksitlerin reaktivitesi çok daha yüksektir.

Elektronegatiflik Etkisi

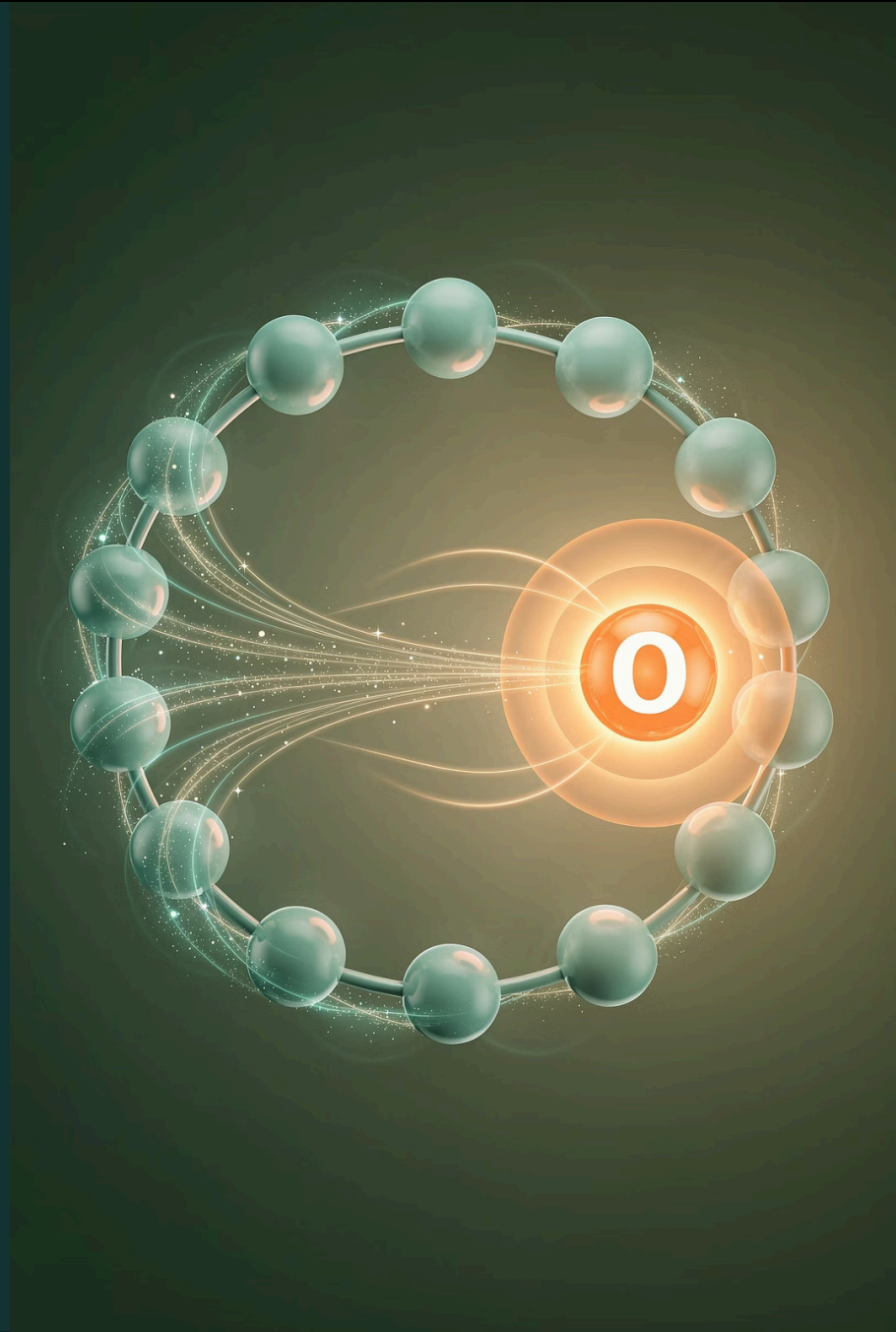
Oksijen atomunun yüksek elektronegatifliği, C-O bağlarındaki elektronları kendine çeker; halkanın karbon atomları pozitif yükle (δ+) yüklenir

Elektrofilik Hedef

Zaten gergin ve açılmaya meyilli olan halka, elektron arayan (elektrofilik) bir hedefe dönüşür

Siklopropan Farkı

Siklopropanda karbonlar apolar olduğu için nükleofilik saldırılara karşı tepkisizdir



Halka Gerilim Enerjisinin Üç Kaynağı

Epoksitlerin yaklaşık 27 kcal/mol'lük halka gerilim enerjisi (Ring Strain Energy — RSE) üç bileşenden oluşur:

Açı Gerilimi (Baeyer Strain)

İdeal 109,5°'den 60°'ye sapmanın getirdiği zorlanma

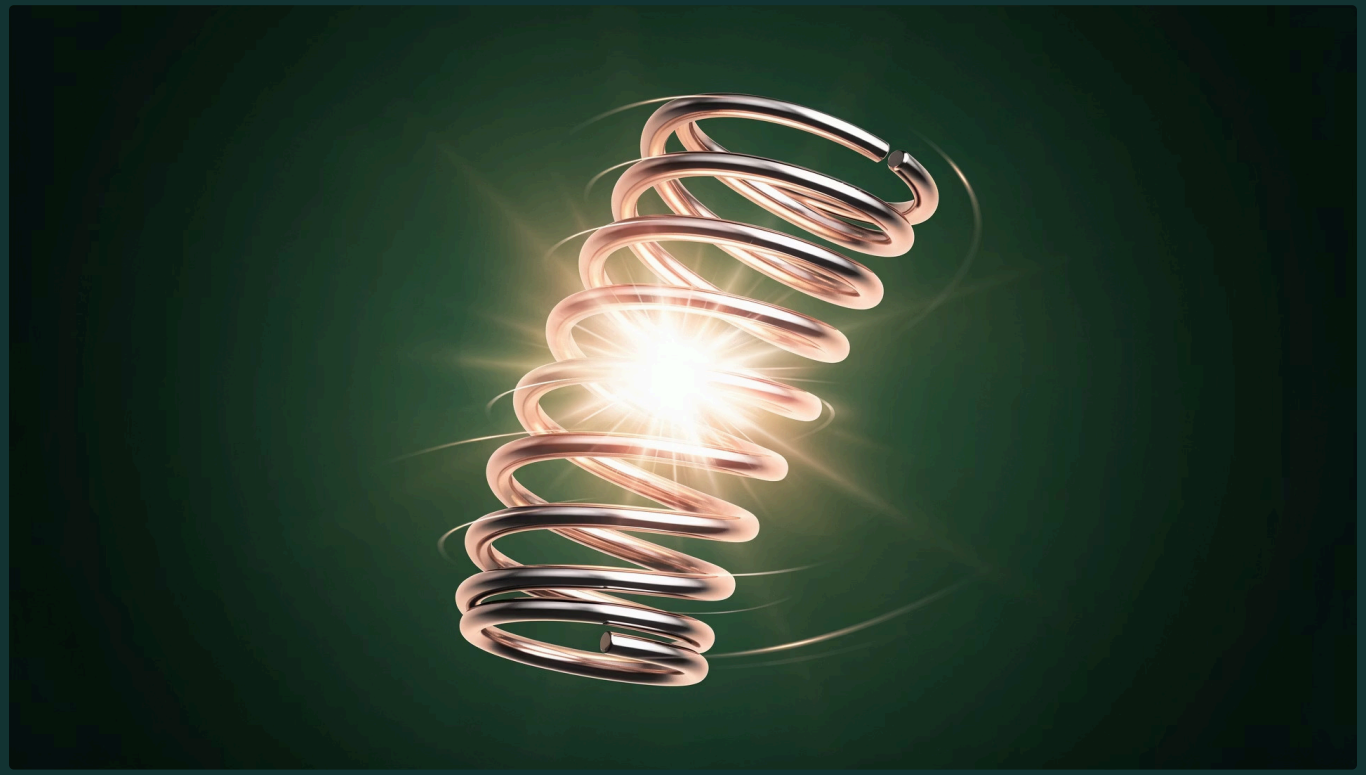
Burulma Gerilimi (Pitzer Strain)

Halkadaki hidrojenlerin "çakışık" (eclipsed) pozisyonda durmaya zorlanması

Sterik Etkileşimler

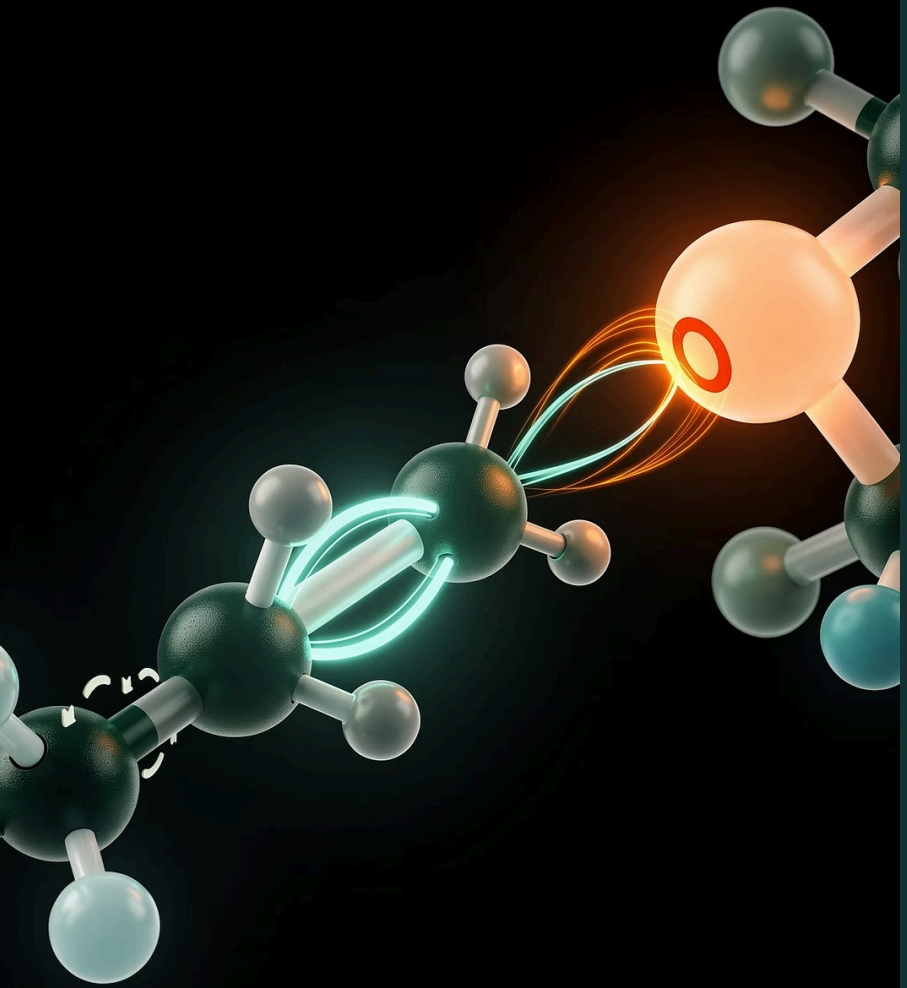
Atomların van der Waals yarıçaplarının birbirine girmesi

Gerilimin Amacı: Bir Tefekkür



Cansız atomların "rahat bir konumda değil, sıkışık duralım ki ileride bir enzim açsın" şeklinde bir karar vermesi akıl sınırları içinde imkânsızdır.

> Bu "gerilim", şuursuz atomların tercihi değil; onları bir amaç doğrultusunda istihdam eden Sanatkâr'ın tasarımıdır. Evrendeki "zorlanma" gibi görünen durumlar, daha yüksek bir düzenin inşası için gerekli basamaklardır.



Epoksidasyon: Alken Üzerine Oksijen Ekleme

Epoksit sentezi (epoksidasyon), bir alkenin çift bağı üzerine oksijen atomunun eklenmesi işlemidir; bilimsel literatür bu süreci "elektrofilik oksijen transferi" olarak tanımlar.

Üç temel strateji:

01

Peroksiasitlerle Oksidasyon

Prilezhaev tepkimesi

02

Halohidrin Yöntemi

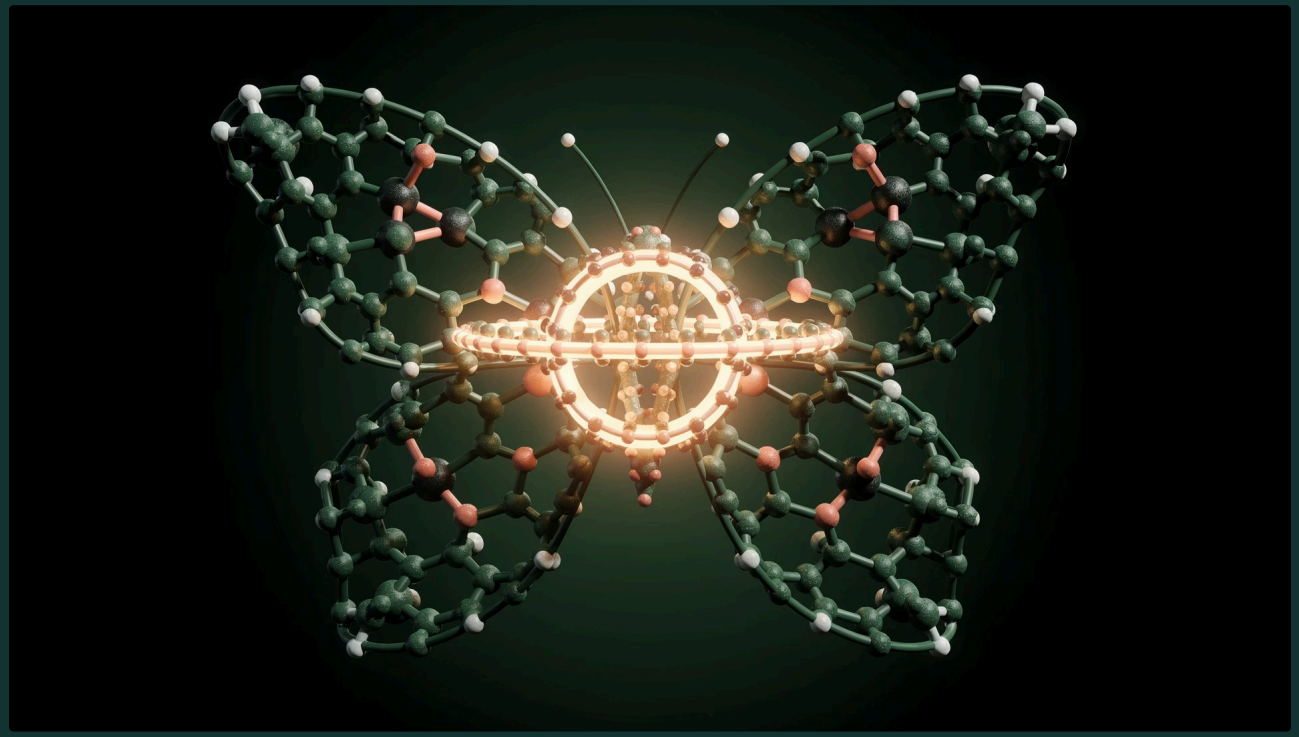
İntramoleküler Williamson eter sentezi

03

Enzimatik Epoksidasyon

Sitokrom P450, Stiren Monooksijenaz

Prilezhaev Tepkimesi



Rus kimyager Nikolai Prilezhaev tarafından 1909'da keşfedilen bu yöntem, laboratuvar ölçeğinde en yaygın kullanılan epoksidasyon metodudur; genellikle meta-kloroperoksibenzoik asit (m-CPBA) kullanılır.

- Peroksiasit molekülü, alkenin pi bağına yaklaşırken hidrojen bağı sayesinde halka benzeri bir geçiş hali oluşturur
- Tepkime tek bir adımda (konsert mekanizma) gerçekleşir — literatürde **Kelebek Mekanizması** olarak adlandırılır

Kelebek Mekanizmasının Dört Eş Zamanlı Adımı

Tüm elektronik hareketler eş zamanlı gerçekleşir; bu durum stereospesifikliği zorunlu kılar.

Pi Bağına Saldırı

Peroksiasitteki elektrofilik oksijen, alkenin pi bağına saldırır

Proton Transferi

Aynı anda H-O bağı kırılır; proton karbonil oksijenine transfer olur

Karbonil Açılması

Karbonil pi bağı açılarak C-O tek bağına dönüşür

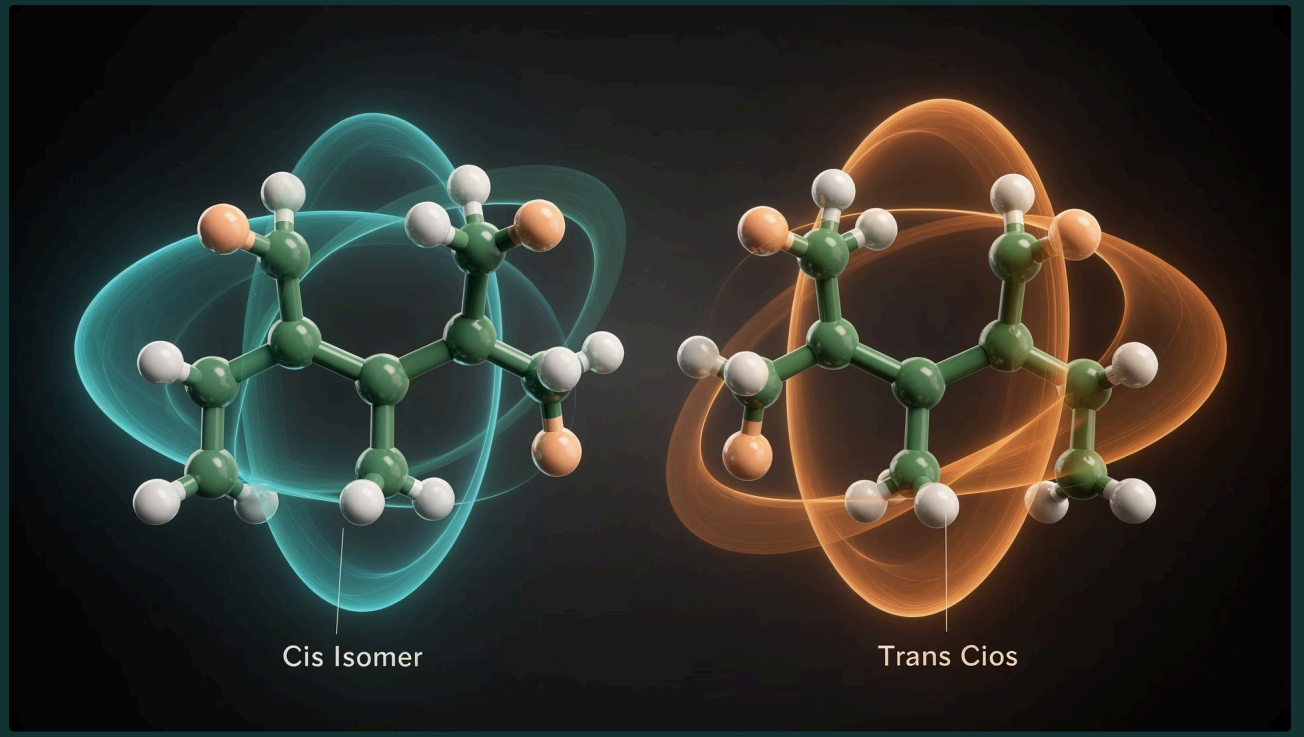
Epoksit Oluşumu

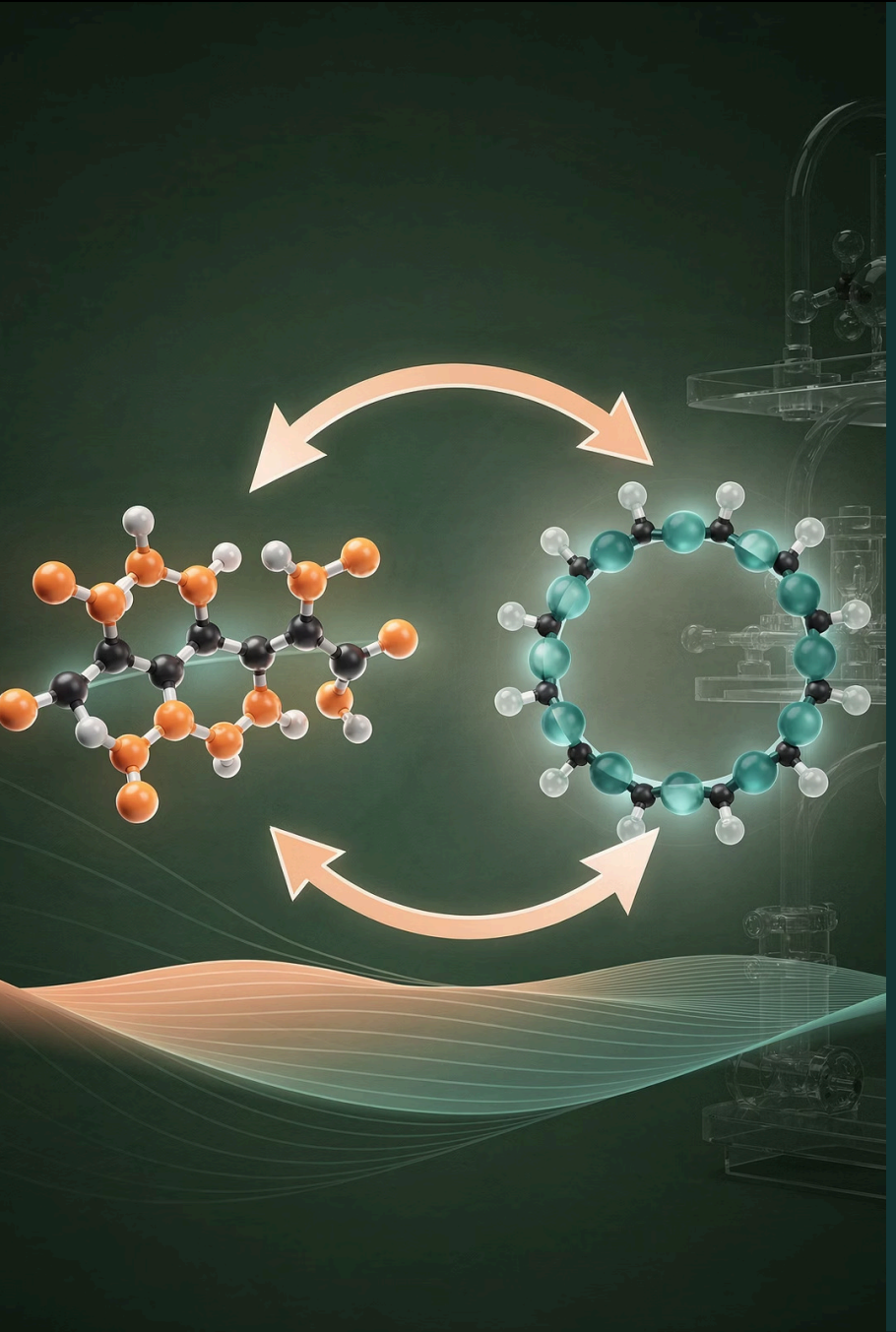
O-O bağı kırılarak epoksit oksijeni serbest kalır ve alkene bağlanır

Stereospesifiklik: Konfigürasyon Korunumu

Konsert mekanizma, başlangıç alkeninin geometrisini üründe aynen korur.

- Cis-alkenlerden cis-epoksitler, trans-alkenlerden trans-epoksitler elde edilir
- Eğer tepkime basamaklı olsaydı ve arada bir karbokasyon oluşsaydı, bağ dönmesi nedeniyle stereokimya bozulurdu
- Bu "disiplinli" hareket, moleküler orbitallerin (HOMO-LUMO) etkileşim kurallarına harfiyen uyulmasının sonucudur





Halohidrin Yöntemi: İki Aşamalı Süreç

Özellikle endüstriyel propilen oksit üretiminde tarihsel öneme sahip bu yöntem iki basamaktan oluşur.

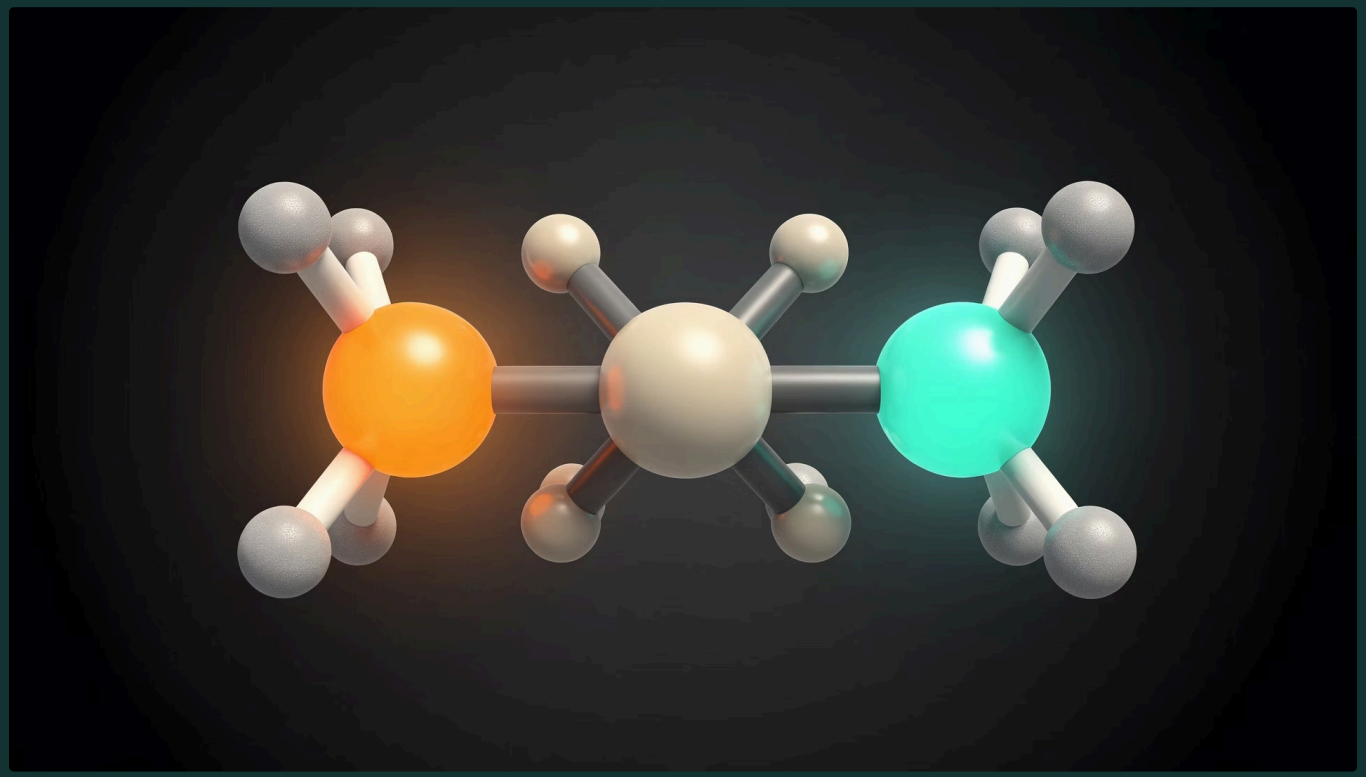
1. Halohidrin Oluşumu

Alken, halojen (Cl_2 veya Br_2) ve su varlığında tepkimeye sokulur; önce bir halonyum iyonu oluşur, su molekülü bu halkayı anti açarak halohidrini verir

2. Bazik Kapanma

Baz, halohidrindeki alkol grubunu deprotonlar; oluşan alkoksit, komşu karbondaki halojenü SN2 ile yerinden ederek epoksit halkasını kapatır

Anti-Periplanar Geometrik Zorunluluk



Bazik kapanma basamağı, belirli bir geometrik şartın sağlanmasını zorunlu kılar.

- Alkoksit oksijeni ile halojen atomu birbirine **anti-periplanar** (180° açılı) konumda olmalıdır
- Rijit bir halka sistemi bu konformasyona izin vermiyorsa, epoksit oluşumu gerçekleşmez
- Bu durum, moleküllerin belirli geometrik kanunlar sağlandığında "görevlerini" yerine getirdiğini gösterir

Stiren Monooksijenaz (SMO): İki Bileşenli Sistem

SMO enzimi, StyA (epoksidaz) ve StyB (redüktaz) olmak üzere iki bileşenden oluşur.

StyB Redüktaz

NADH'den aldığı elektronlarla FAD kofaktörünü FADH2'ye indirger

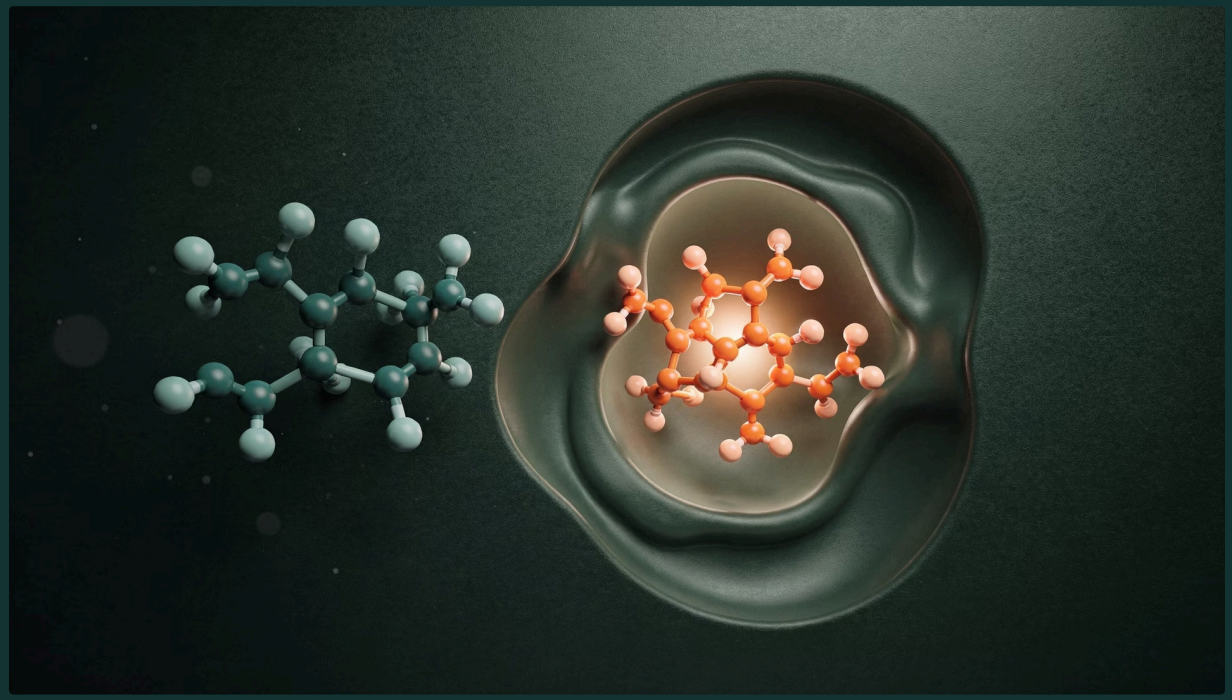
StyA Epoksidaz

FADH2'yi oksijenle tepkimeye sokarak C4a-hidroperoksiflavin oluşturur

S-Stiren Oksit

Reaktif tür, stireni %99'un üzerinde enantiomerik fazlalıkla (ee) S-stiren oksit'e dönüştürür

SMO Enziminde Enantioseçicilik

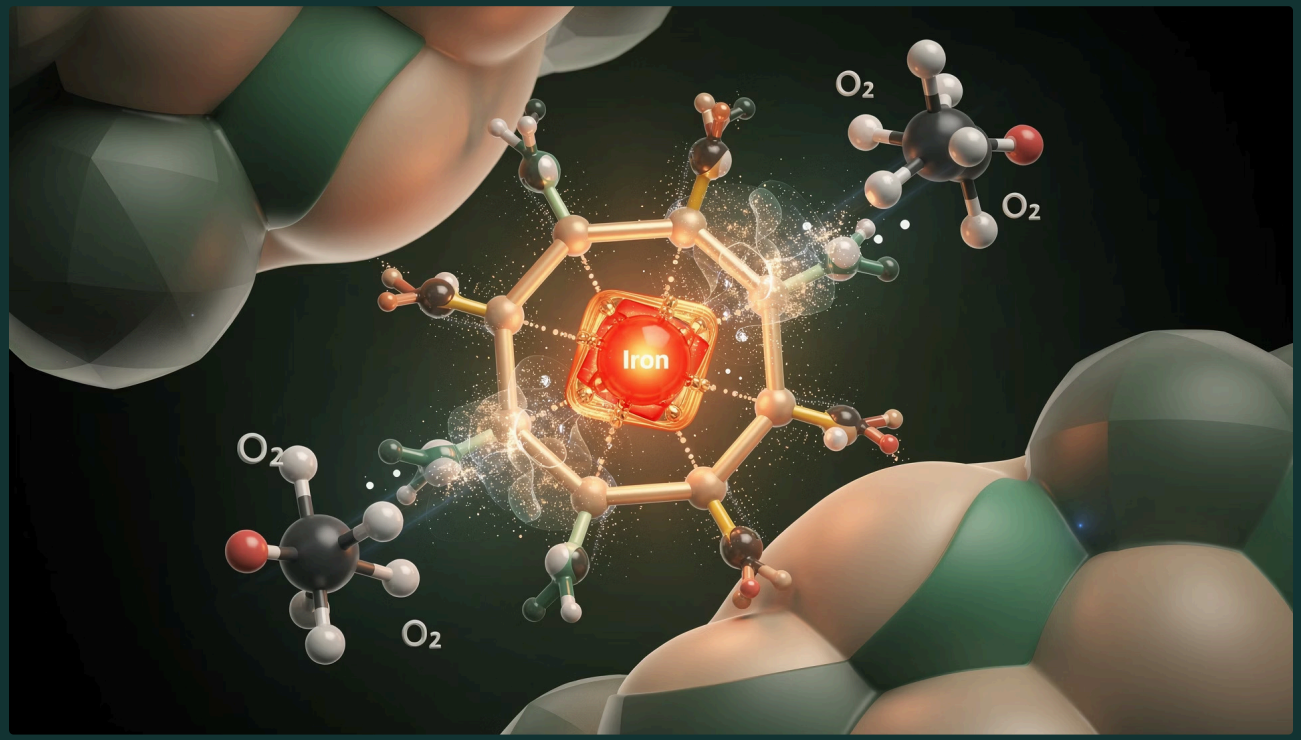


Laboratuvar ortamında bu düzeyde seçicilik için çok karmaşık kiral katalizörler gerekir; SMO bunu oda sıcaklığında ve sulu ortamda başarır.

Son çalışmalar, enzim mühendisliği ile seçiciliğin (R) veya (S) yönünde isteğe bağlı olarak değiştirilebildiğini göstermiştir

Bu, tasarlanmış bir sistemin, tasarım parametrelerinin bilinmesiyle yeniden programlanabildiğini ortaya koymaktadır.

Sitokrom P450 ve "Compound I"



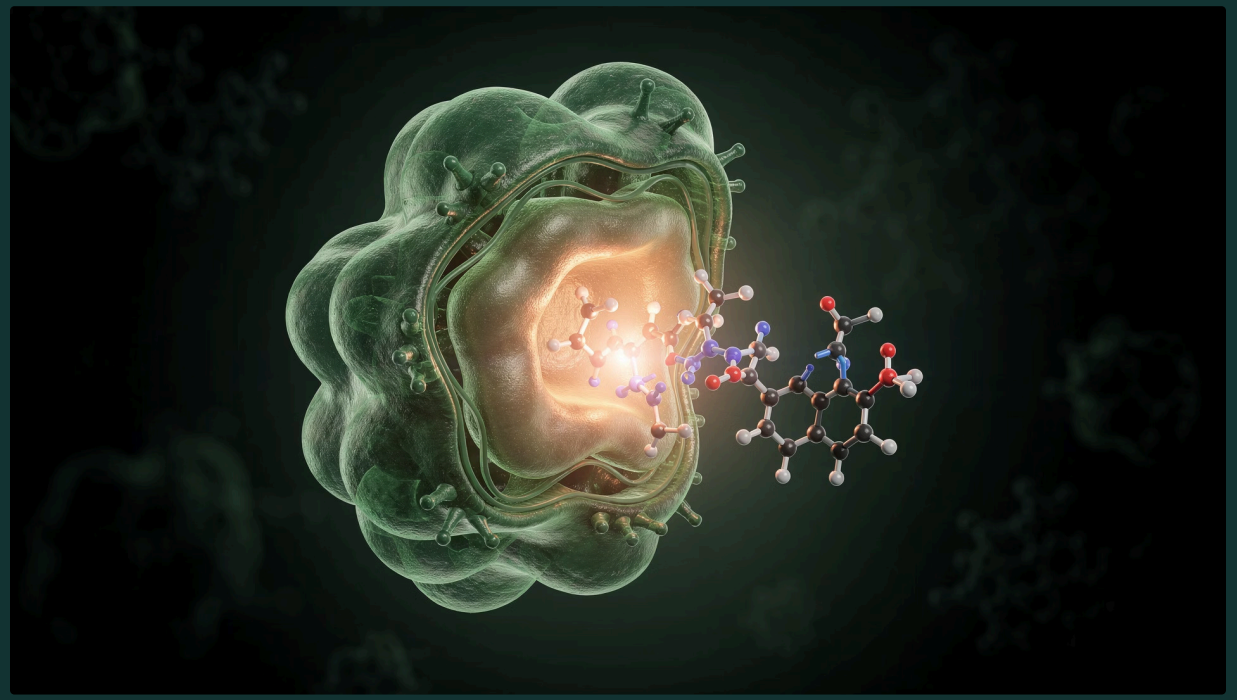
Sitokrom P450 enzimleri, heme (demir) grubu içeren güçlü oksidazlardır.

- Reaksiyon döngüsünde demir atomuna bağlı bir oksijen türü — Fe(IV)=O, porfirin radikal katyonu — "Compound I" olarak adlandırılır
- Bu süper-reaktif tür, alkenin pi bağına oksijeni transfer eder
- QM/MM çalışmaları, bu transferin enzimin aktif bölgesindeki amino asitlerin (örn. Phe268) substratı tam doğru açıda tutmasıyla ve proton transferinde **kuantum tünelleme** mekanizmasıyla gerçekleştiğini ortaya koymuştur

Enzimlerin Hassasiyeti: Bir Tefekkür

Bir enzimin aktif bölgesindeki amino asitlerin mikroskobik bir alken molekülünü tam istenen pozisyonda yakalaması, oksijen atomunu doğru açıyla çift bağa yerleştirmesi ve bunu saniyenin binde biri hızında yapması dikkat çekicidir.

> P450 enziminin yapısındaki tek bir atomun yerinin değişmesi bile bu işlevi bozabilir. Bu durum, söz konusu molekülün kendisine öğretilen işi yapan bir "görevli" olduğunu; yani bir fail değil, programlanmış bir araç olduğunu ortaya koyar.



Yeşil Kimya: Bitkisel Yağ Epoksidasyonu

Sürdürülebilirlik hedefleri doğrultusunda, petrokimyasal kaynaklar yerine yenilenebilir bitkisel yağların kullanımı önem kazanmıştır.

Hammadde

Soya, ayçiçeği, keten tohumu gibi yağlar; yapılarındaki doymamış yağ asitleri (oleik, linoleik asit) sayesinde epoksidasyon için uygun hammaddelerdir

Çözüm Yöntemleri

Geleneksel sülfürik asit kullanımının yarattığı sorunlar, asidik iyon değiştirici reçineler (AIER) veya kemo-enzimatik yöntemlerle (lipaz katalizli in situ perasit oluşumu) aşılmaktadır

Uygulama Alanları

Epoksidize bitkisel yağlar (EVO), PVC için toksik olmayan plastikleştiriciler ve biyobozunur polimer üretiminde kullanılmaktadır

Halka Açılma: Ortama Göre Değişen Davranış

Bazik/Nötr Ortam

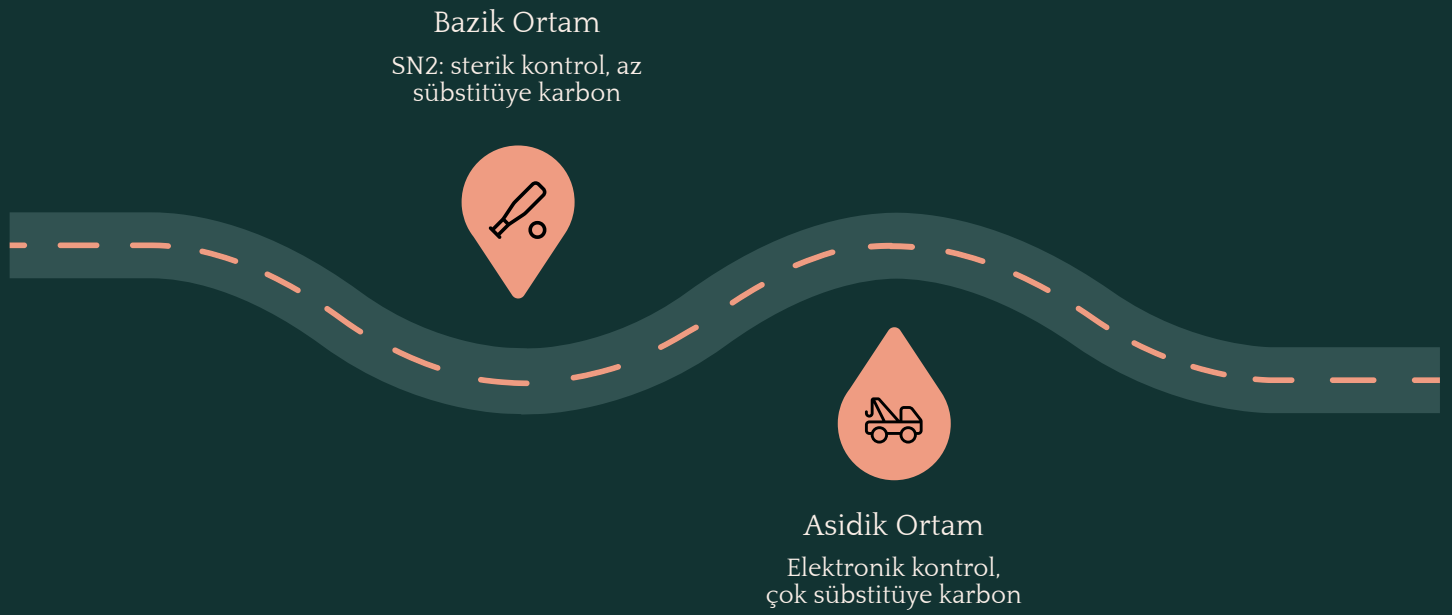
SN2 mekanizması — sterik kontrol baskın

Asidik Ortam

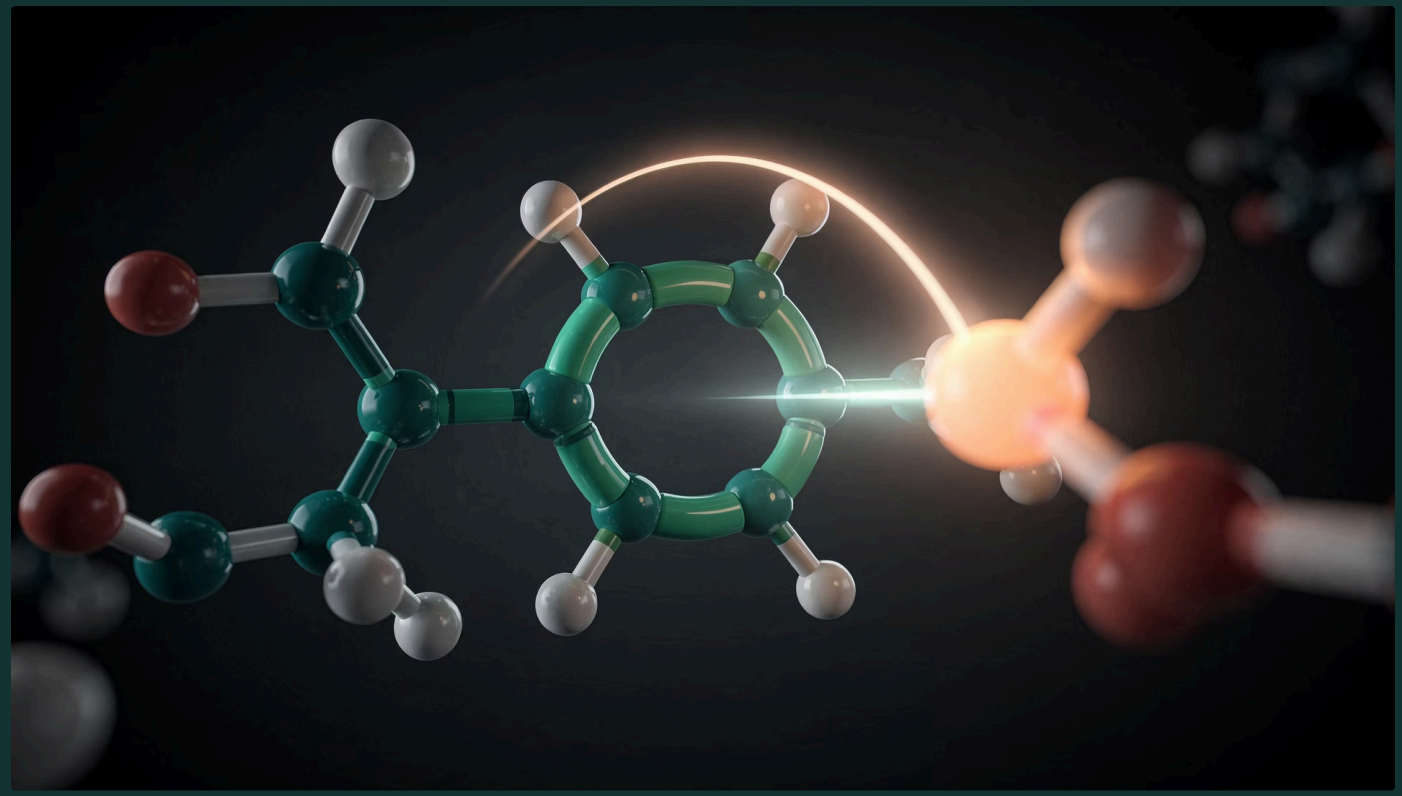
Karbokasyon benzeri aktivasyon — elektronik kontrol baskın

Epoksitlerin halka açılma tepkimeleri, ortamın asidik veya bazik olmasına göre tamamen farklı mekanizmalar izler ve farklı ürünler verir.

Bu farklılık, molekülün ortam şartlarına göre farklı bir protokole itaat eden programlanmış bir yapı olduğunu gösterir.



Bazik Ortamda Halka Açılması: SN2 ve Sterik Kontrol



Güçlü nükleofillerin (RO^-, OH^-, Grignard reaktifleri RMgX, CN^-, $LiAlH_4$) bulunduğu ortamlarda epoksit halkası klasik SN2 ile açılır.

Regioseçicilik

Nükleofil, sterik kalabalığı en az olan karbona saldırır; örneğin 2,2-dimetiloksiranda metoksit iyonu tereddütsüz CH_2 grubuna yönelir

Stereokimya

Nükleofil C–O bağının tam arkasından (180°) yaklaşır; saldırıya uğrayan kiral merkezde **Walden inversiyonu** gözlenir

Asidik Ortamda Halka Açılması: Elektronik Kontrol

Asidik ortamda (örn. H2SO4/MeOH, HBr) tepkime iki basamakta gerçekleşir.

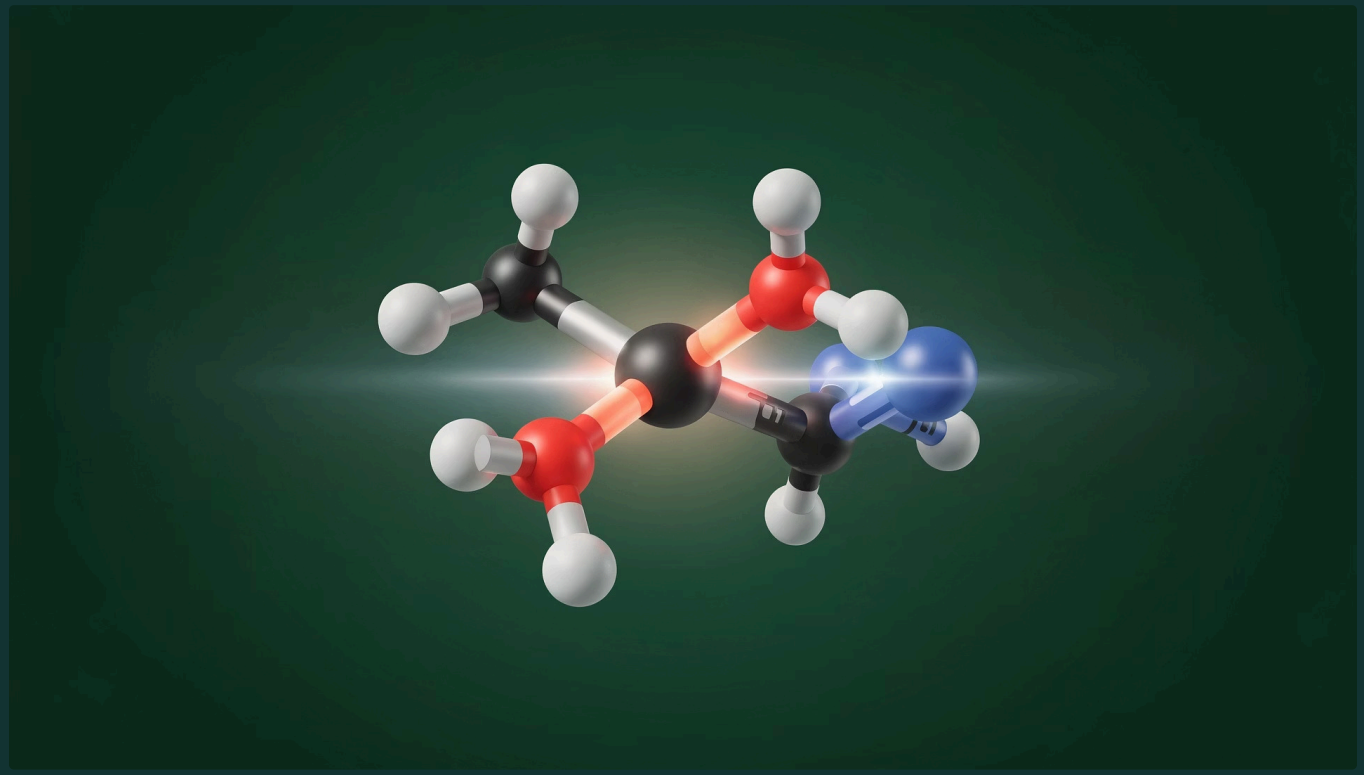
Aktivasyon

H+, epoksit oksijenine bağlanır; oluşan oksonyum iyonu C-O bağlarını zayıflatır ve karbon atomlarında kısmi pozitif yük (δ+) oluşturur

Regioseçicilik

Pozitif yükü en iyi taşıyabilen (en çok sübstitüye) karbon üzerinde bağ daha fazla gevşer; zayıf nükleofil, sterik engele rağmen bu karbona saldırır — elektronik kararlılık sterik etkiye baskın gelir

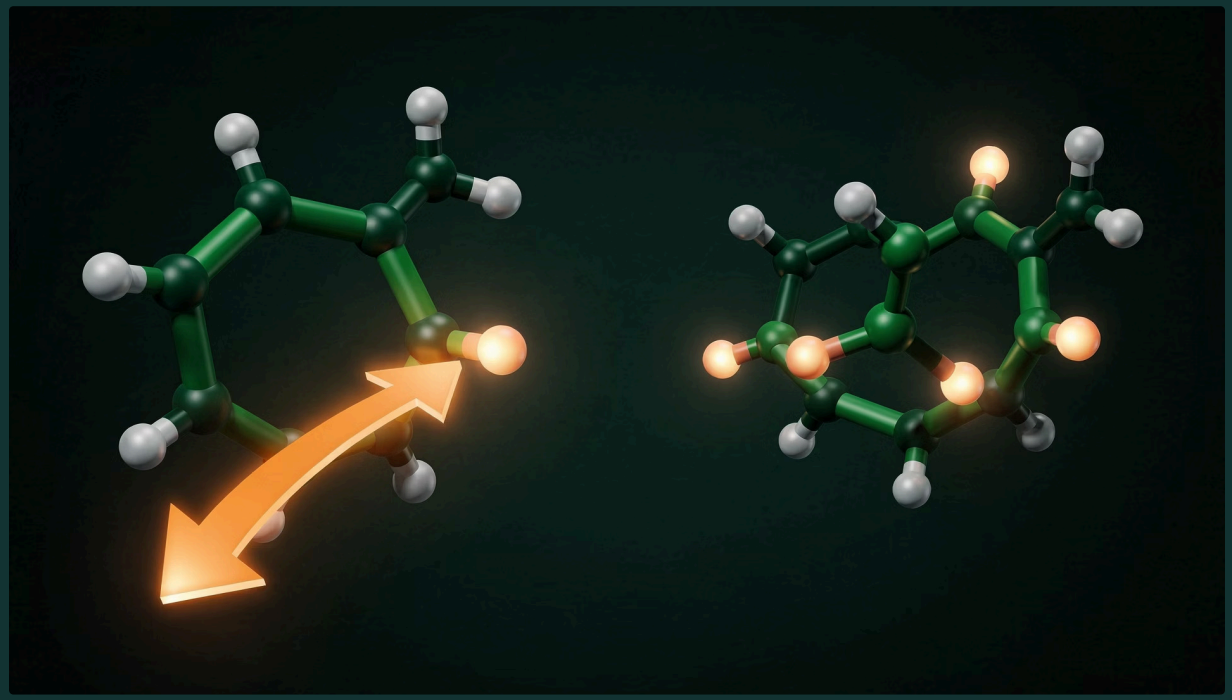
"Gevşek SN2": Mekanistik Sınır



Asidik ortamdaki bu mekanizma tam bir SN1 değildir.

- Tam bir karbokasyon oluşup düzleşmez; bağ kopması bağ oluşumundan daha ileri safhadadır
- Nükleofil hâlâ arkadan saldırmak zorundadır ve inversiyon gözlenir
- Literatürde bu durum "gevşek SN2" veya "sınırda SN2" (borderline SN2) olarak adlandırılır

Fürst-Plattner Kuralı: Trans-Diaksiyal Etki

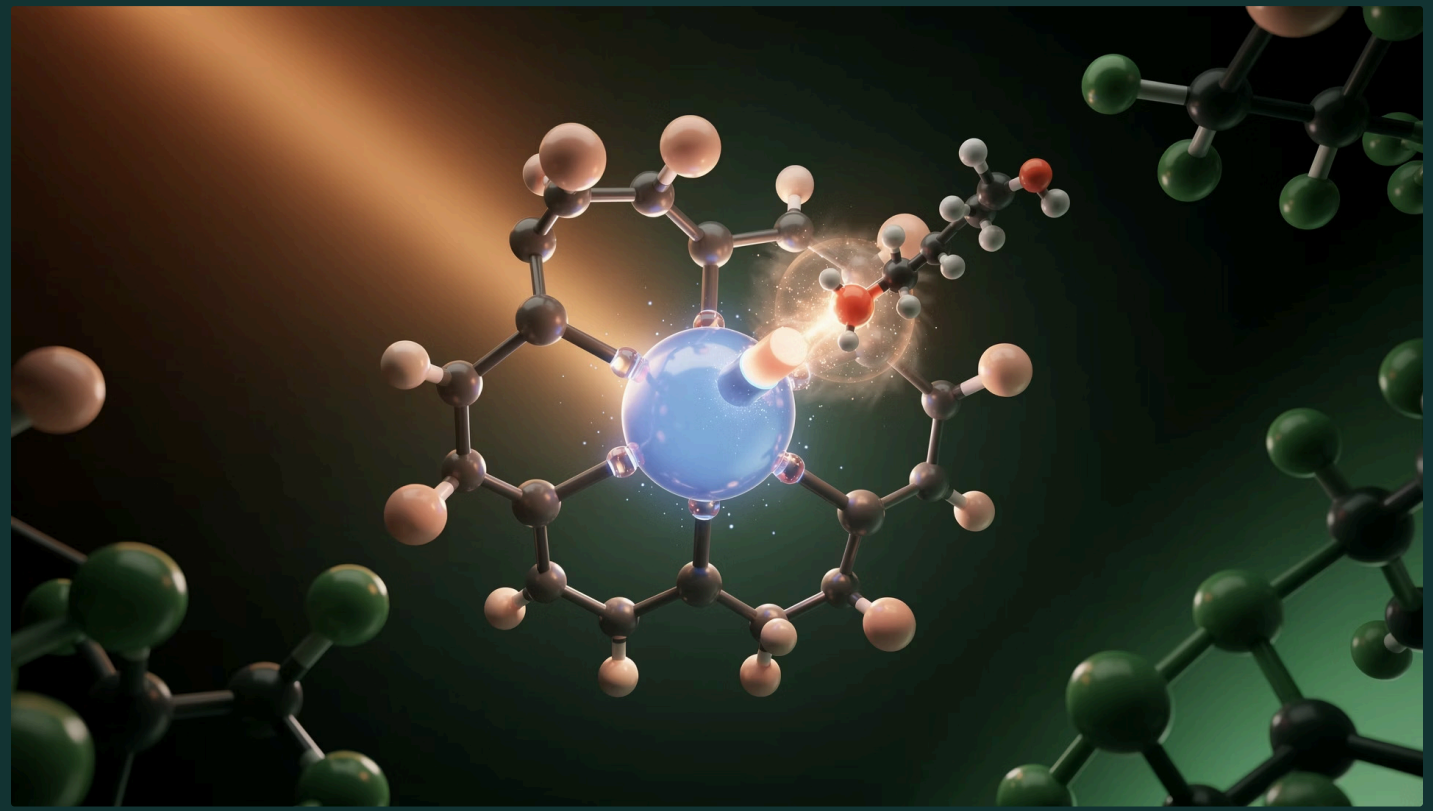


Siklohekzan üzerindeki epoksitler açılırken konformasyonel kural devreye girer.

- Nükleofil ve oluşan hidroksil grubu, sandalye konformasyonunda birbirine **trans-diaksiyal** olacak şekilde bir geçiş halinden geçer
- Termodinamik olarak daha kararlı "diekvatoryal" ürün yerine daha yüksek enerjili diaksiyal ürün oluşur; çünkü nükleofilin kırılacak C-O bağının anti-bağ orbitaline (σ*) en verimli şekilde yaklaşabilmesi bu yolu zorunlu kılar
- Bu, **kinetik kontrol** altındaki bir tepkimenin; geçiş halindeki geometrik gerekliliklerin, ürün kararlılığından önce geldiğinin kanıtıdır

Kobalt Katalizi: Radikalik Halka Açılma

B12 vitamini türevi Kobalt(I) katalizörleri kullanıldığında, regioseçicilik tamamen değiştirilebilmektedir.



01

Kobalt Saldırısı

Kobalt katalizörü epoksit halkasına saldırarak bir alkil-Kobalt ara ürünü oluşturur

02

Fotokataliz

Işık enerjisi (fotokataliz) ile bu bağ homolitik olarak kırılır; bir karbon radikali meydana gelir

03

Anti-Markovnikov Ürünü

Radikalik mekanizma, normalde elde edilmesi güç olan "anti-Markovnikov" ürünlerini yüksek seçicilikle verir

Epothilone: Antitümör Ajanın Biyosentezi

Miksobakteri *Sorangium cellulosum*'dan izole edilen **Epothilone A ve B**, kanser hücrelerindeki mikrotübülleri aşırı stabilize ederek mitoz bölünmeyi durdurur ve hücreyi apoptoza sürükler.

EpoK Enzimi

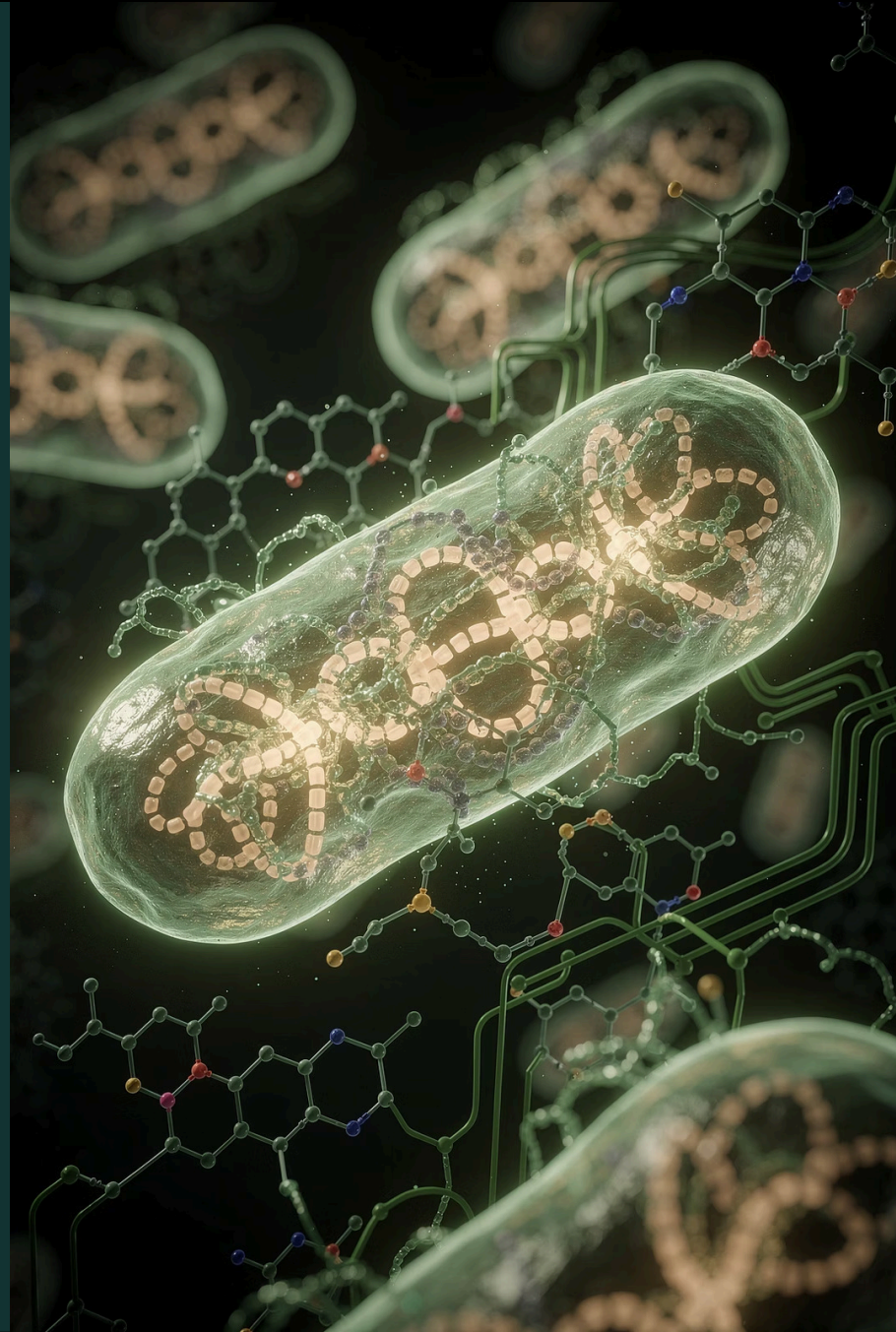
Biyosentezin son aşamasında **EpoK** adlı bir Sitokrom P450 enzimi devreye girer

Spesifik Epoksidasyon

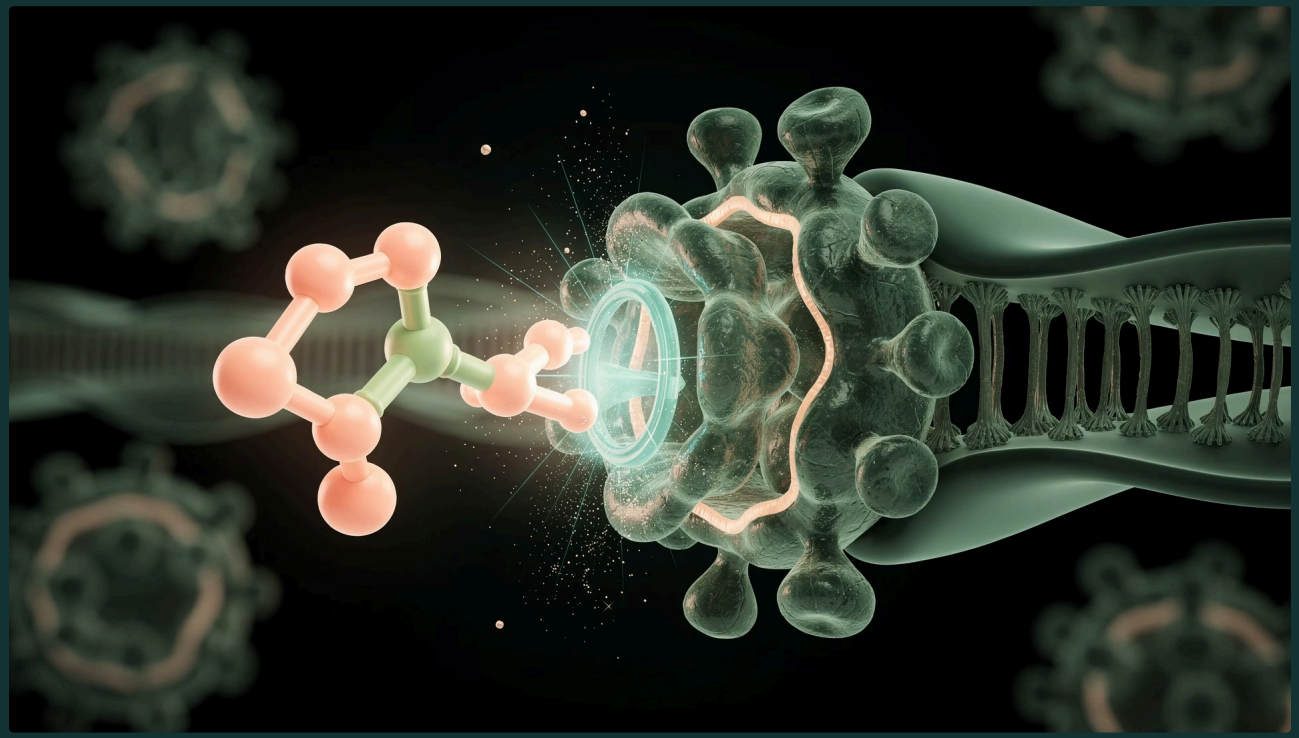
EpoK, molekülün 12. ve 13. karbonları arasındaki çift bağı spesifik bir stereokimya ile epoksitler

Kritik Rol

Bu epoksit halkası olmadan (Epothilone C ve D) antitümör etkinin değiştiği veya azaldığı gösterilmiştir



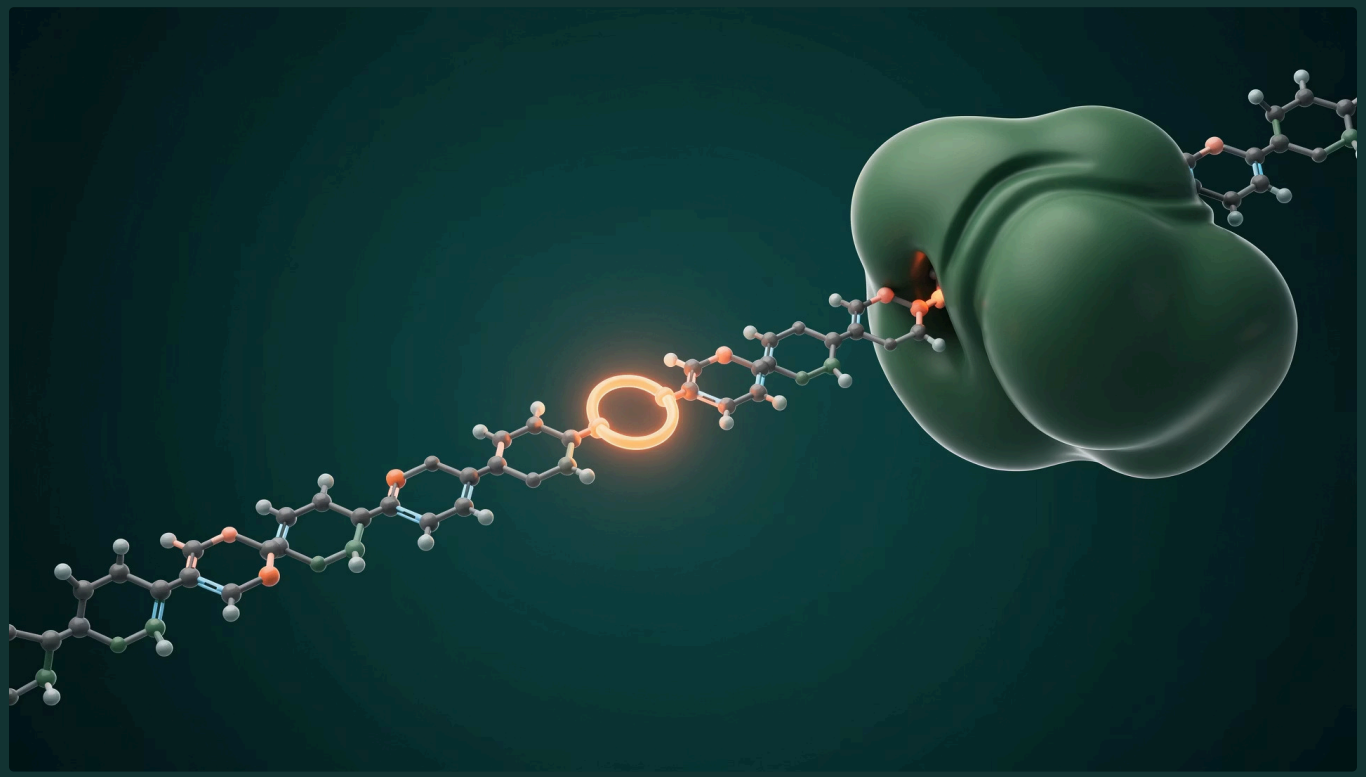
Epothilone: Tasarımın Derinliği



Bir bakterinin savunma amacıyla ürettiği bir molekülün, insan vücudundaki kanser hücresinin karmaşık mikrotübül dinamiklerini durdurabilecek hassasiyette tasarlanmış olması ve bu tasarımın son dokunuşunun (epoksidasyon) bir enzim tarafından spesifik biçimde yapılması dikkat çekicidir.

> Burada şifayı yaratanın, ilacı ve hastalığı birbirine "anahtar-kilit" gibi uyumlu kıldığı görülmektedir. Bu uyum, rastlantısal bir sürecin ürünü olamaz.

Lökotoksinler: Vücudun Kendi Epoksitleri



Çoklu doymamış yağ asitleri (linoleik asit, araşidonik asit), Sitokrom P450 enzimleri tarafından **epoksi yağ asitleri (EpFA)** — tarihsel adıyla lökotoksinlere — dönüştürülür.

- Bu moleküller, kan damarlarının genişlemesini (vazodilatasyon), inflamasyonu ve ağrı yanıtını düzenler
- **Çözünür Epoksit Hidrolaz (sEH)** adlı enzimler, işi biten epoksitleri hidroliz ederek diyollere dönüştürür ve sinyali kapatır

sEH Enzimi ve Denge Sistemi

Sistemin sürekli açık ya da kapalı kalması, vücut için tehlike oluşturur; bu nedenle hassas bir denge mekanizması tasarlanmıştır.

Aşırı sEH Aktivitesi

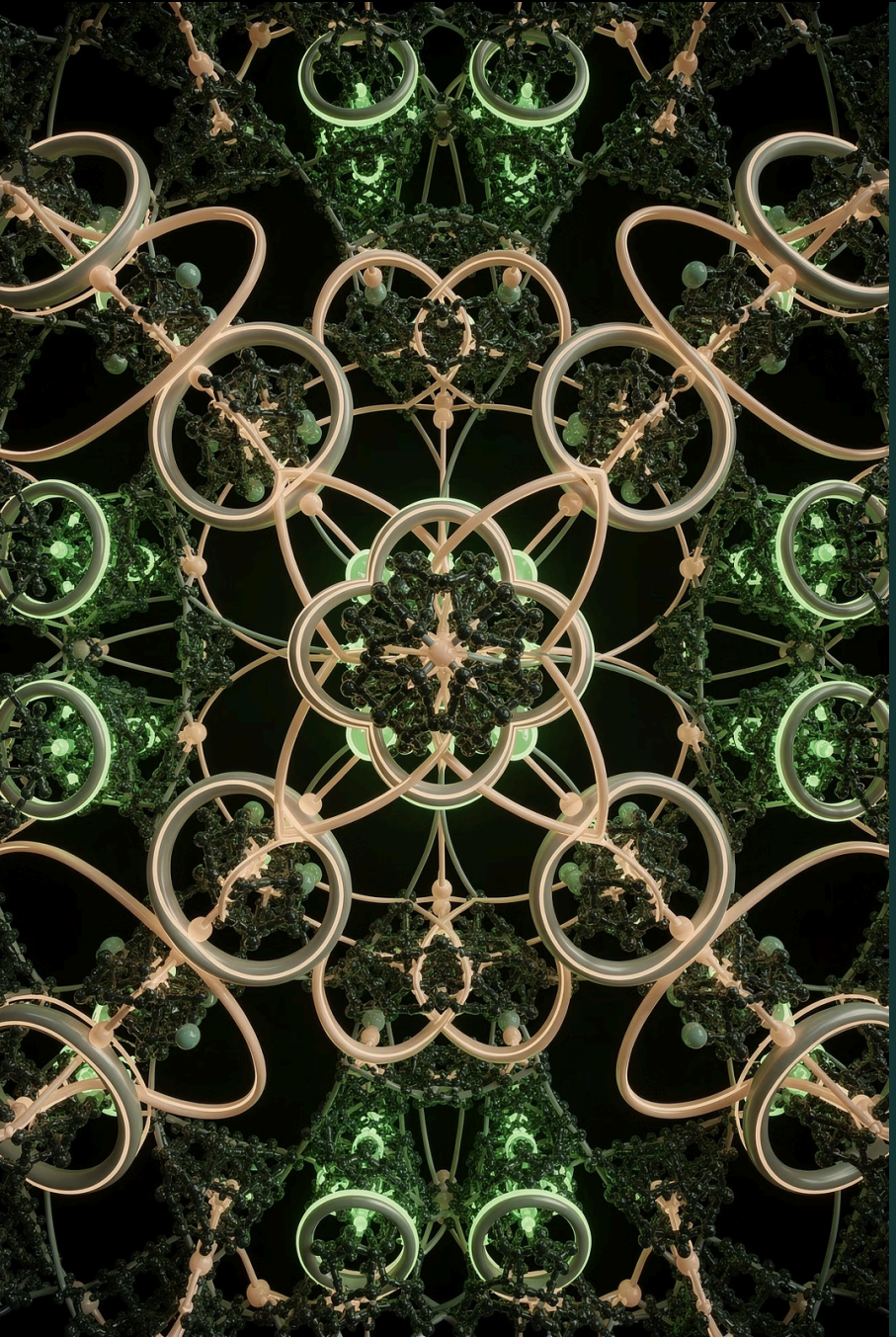
sEH çok çalışırsa, faydalı epoksitler (EET'ler) hızla yok olur; hipertansiyon ve ağrı gibi sorunlar artar

sEH İnhibitörleri

Günümüzde sEH inhibitörleri geliştirilerek vücudun kendi doğal epoksitlerinin iyileştirici etkisinden yararlanılmaya çalışılmaktadır

Vernolik Asit

Vernonia galamensis bitkisinde bulunan doğal bir epoksi yağ asididir; epoksit halkası muhtemelen mantar ve böcek saldırılarına karşı kimyasal savunma işlevi görür



Sentez: Düzenin Okunması

Bu analizin ortaya koyduğu üç temel bulgu:

1

Gerilimdeki Amaç

Epoksit halkasındaki termodinamik gerilim, bir tasarım hatası değil; moleküle reaktivite kazandıran ve hem endüstriyel hem biyolojik süreçlere hizmet eden hikmetli bir potansiyeldir

2

Seçicilikteki Protokol

Asidik ve bazik ortamda regioseçiciliğin değişmesi, enzimlerin tek bir enantiomeri %99 saflıkla üretmesi ve Kobalt katalitik sistemi; maddenin her şart altında farklı bir protokole tabi olduğunu gösterir

3

Kuantum Düzeyindeki Uyum

Enzimlerin aktif bölgelerinde proton tünelleme mekanizması, biyolojik sistemlerin maddenin en temel düzeyindeki yasalarla uyumunu kanıtlar — bu uyum, tesadüfen oluşamayacak kadar hassastır